

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

43/68 ©Derwent - image

AN - 1994-252877 [31]

XA - C1994-115488

XP - N1994-199509

TI - Antithrombogenic **polyurethane elastomer** for medical appliances - includes polyurethane having **polyoxyethylene and poly:oxy-tetra:methylene as polyether diol constituent**

DC - A25 A96 D22 P34

PA - (DAIE) MITSUBISHI CABLE IND LTD

NP - 1

NC - 1

PN - JP06184265 A 19940705 DW1994-31 C08G-018/66 5p *

AP: 1992JP-0337628 19921217

PR - 1992JP-0337628 19921217

AB - JP06184265 A

Elastomer consists of a polyurethane having an **A-B-A type block copolymer with A = polyoxyethylene and B = poly:oxy-polyoxytetramethylene as a polyether diol constituent** and an anti-thrombogenic cpd(s). bonded to the polyurethane. Also claimed is a medical appliance made of the anti-thrombogenic polyurethane elastomer.

The elastomer is prepd. from A-B-A type block copolymer, an organic diisocyanate(s) and an organic diamine(s) and/or an organic diol(s). The polyether diol is typically prepd. by anionic or cationic polymerisation of polyoxytetramethylene glycol with ethylene oxide.

USE/ADVANTAGE - The elastomer is easy to mould; and its moulded prod. has high mechanical strength and sufficient anti-thrombogenic properties. The appliances made of the elastomer are easy to mould and have sufficient anti-thrombogenic properties and much improved mechanical strength. The appliance may be an artificial blood vessel or an artificial organ. (Dwg.0/0)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-184265

(43) 公開日 平成6年(1994)7月5日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 8 G 18/66	N E X	8620-4 J		
A 6 1 L 33/00		7167-4 C		
C 0 8 G 18/83	N G V	8620-4 J		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平4-337628	(71) 出願人	000003263 三菱電線工業株式会社 兵庫県尼崎市東向島西之町 8 番地
(22) 出願日	平成 4 年 (1992) 12 月 17 日	(72) 発明者	▲薮▼谷 信三 京都市右京区梅津大縄場町 6-6 嵐山ロ イアルハイツ 7 棟 506 号
		(72) 発明者	池田 裕子 京都市左京区松ヶ崎六ノ坪町 11-1 松ヶ 崎ハイツ 2 F 10 号
		(72) 発明者	池田 陽子 兵庫県尼崎市東向島西之町 8 番地 三菱電 線工業株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 高島 一

(54) 【発明の名称】 抗血栓性ポリウレタンエラストマーおよび医療用器具

(57) 【要約】

【構成】 抗血栓性化合物が結合されてなる抗血栓性ポリウレタンエラストマーおよび当該ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具。

【効果】 本発明の抗血栓性ポリウレタンエラストマーおよび医療用器具は、機械的強度は少なくとも従来と同等で、抗血栓性は従来より数倍優れている。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ポリオキシエチレン(A) とポリオキシテトラメチレン(B) のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分としたポリウレタンに、抗血栓性化合物が結合されてなる抗血栓性ポリウレタンエラストマー。

【請求項2】 請求項1記載の抗血栓性ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は人工血管、人工臓器等の血液と接触する医療用器具の材料として有用な抗血栓性ポリウレタンエラストマーおよび当該ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具に関する。

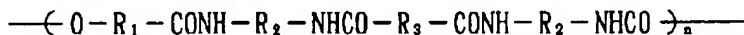
【0002】

【従来の技術・発明が解決しようとする課題】 血液と接触する医療用器具の材料は、柔軟性、弾性、耐久性、湿润強度のような機械的特性が良好であることに加え、抗血栓性を有することが必要である。さもないと、当該器具表面で血液が凝固して血栓が形成される。

【0003】 従来、弾性を要求される医療用器具の材料としては、主としてシリコン、軟質ポリ塩化ビニルが使用されてきた。しかし、これらの材料よりなる器具を直接血液と接触させると、その表面で血液が凝固して血栓が形成されるため、抗凝血剤（例えばヘパリン等）を全身投与する必要がある。この場合、何らかの原因で出血したりすると、止血しなくなるという危険性を伴う。

【0004】 ところで、ポリエチレングリコールと有機ジイソシアネートと有機ジアミンとから得られるポリウレタンを医療用材料として用いることが提案されているが、これは良好な抗血栓性を示す反面、親水性化しなすに湿润時の強度が極めて低く、到底実用に供することはできない。

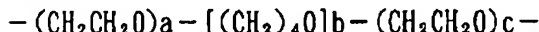
【0005】 このように、一般に親水性化により抗血栓性およびその他の生体親和性を向上させると、機械的強度が低下するのを免れないため、両者のバランスのとれた材料を開発することが医療用材料における重要な課題*



【0012】 (式中、nは1以上の整数、R₁ は

【0013】

【化2】



【0014】 (a、bおよびcはそれぞれ1以上の整数を示す。) で表されるポリエーテルジオール残基を、R₂ は有機ジイソシアネート残基を、R₃ は有機ジアミン※



【0017】 (式中、a、bおよびcはそれぞれ1以上の整数を示す。) で表され、抗血栓性、機械的性質の観点から、数平均分子量は通常300~10000、好ましくは500~8000、より好ましくは1000~5

*となっている。

【0006】 このような実情下、医療用材料として使用可能な機械的特性と抗血栓性とを具備するポリウレタンとして、ポリオキシエチレン(A) とポリオキシシプロピレン(B) のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分として用いたポリウレタン（特公昭58-8700号公報）、ポリオキシエチレン(A) とポリオキシテトラメチレン(B) のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分として用いたポリウレタン（特開昭61-204219号公報）が提案されている。これらは抗血栓性、機械的強度ともに良好であるが、さらに優れた抗血栓性が要求されている。

【0007】 従って、本発明の目的は、機械的特性は少なくとも従来と同等に良好で、抗血栓性が一層改善された医療用器具の材料として有用なポリウレタンエラストマーを提供することである。本発明の他の目的は、機械的特性は少なくとも従来と同等に良好で、抗血栓性が一層改善された医療用器具を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】 本発明者らが鋭意研究した結果、下記の本発明により上記目的が達成されることを見出した。即ち、本発明は、ポリオキシエチレン(A) とポリオキシテトラメチレン(B) のA-B-A型ブロック共重合体をポリエーテルジオール成分としたポリウレタンに、抗血栓性化合物が結合されてなる抗血栓性ポリウレタンエラストマーである。また、本発明は上記抗血栓性ポリウレタンエラストマーよりなる医療用器具である。

【0009】 本発明におけるポリウレタンエラストマーは、ポリオキシエチレン(A) とポリオキシテトラメチレン(B) のA-B-A型ブロック共重合体のポリエーテルジオール成分と、有機ジイソシアネート、有機ジアミンからなるポリウレタンエラストマーである。

【0010】 本発明のポリウレタンエラストマーとしては、例えば下記式

【0011】

【化1】

※残基を示す。) で表される構造を有するもの等が例示される。

【0015】 本発明において使用される、ポリオキシエチレン(A) とポリオキシテトラメチレン(B) のA-B-A型ブロック共重合体は、一般式

【0016】

【化3】

000である。数平均分子量が300より小さいと、得られるポリウレタンエラストマーの抗血栓性、弾性特性が低下する傾向があり、逆に10000より大きいと、得られるポリウレタンエラストマーの機械的強度が低下

3

し、また加工性が低下する傾向がある。

【0018】また、当該A-B-A型ブロック共重合体中のポリオキシエチレン含量は5~95モル%、好ましくは10~70モル%、より好ましくは20~60モル%である。このポリオキシエチレン含量が5モル%未満であれば、得られるポリウレタンエラストマーは抗血栓性に劣る傾向があり、また95モル%を越えれば、弾性、柔軟性および湿潤強度に劣る傾向がある。

【0019】本発明のポリウレタンエラストマーとしては、好ましくは数平均分子量が約1000~6000、
10 より好ましくは1500~4500、ポリオキシエチレン含量が10~70モル%、より好ましくは20~60モル%のポリエーテルジオール成分を用いて得た、分子量約20000~60000であるものが特に好ましい。

【0020】有機ジイソシアネートとしては、従来ポリウレタンの製造に使用されている脂肪族、脂環族および芳香族ジイソシアネートを使用すれば十分であり、勿論本発明の目的を達成しえる限り、今後開発されるものを
20 使用してもよい。具体的には、例えば4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネート(MDI)、2, 4(または2, 6)-トリレンジイソシアネート(TDI)、p-キシリレンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート等が挙げられ、好ましくは4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアネートが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、また2種以上混合して用いてもよい。

【0021】有機ジアミンとしては、通常のポリウレタン製造の際の鎖延長剤として使用されているものを使用
30 すれば十分であり、勿論本発明の目的を達成しえる限り、今後開発されるものを使用してもよい。具体的には、例えばエチレンジアミン、プロピレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン等のアルキレンジアミン、p-キシリレンジアミン、p-ジフェニルメタンジアミン等の芳香族ジアミン等が挙げられ、好ましくはエチレンジアミンが挙げられる。これらは単独で用いてもよく、また2種以上混合して用いてもよい。

【0022】上記各成分の配合割合は、通常、ポリエーテルジオール成分1モルあたり、有機ジイソシアネート
40 成分は約2モル、有機ジアミン成分は約1モルであるが、硬質のポリウレタンが必要な場合には、さらに有機ジイソシアネート成分および有機ジアミン成分の配合割合を増加させればよい。このような場合の各成分の配合割合は、ポリエーテルジオール成分1モルあたり、有機ジイソシアネート成分は2~5モル、有機ジアミン成分は1~4モルの範囲で適宜選択される。

【0023】上記ポリエーテルジオールは、ポリオキシテトラメチレングリコール(PTMG)とエチレンオキシド(EO)を用いて、アニオン重合法またはカチオン
50

4

重合法によって製造することができる。

【0024】また、上記ポリウレタンエラストマーの製造は自体既知の方法で行えばよい。例えば次の如くして製造される。ポリエーテルジオール成分であるポリオキシエチレン(A)とポリオキシテトラメチレン(B)のA-B-A型ブロック共重合体と有機ジイソシアネートの所要量とを反応溶媒中に加え、50~100℃に加熱して反応させる。この際の反応溶媒としては、例えばN, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジブチルエーテル、ジメチルホルムアミド等が用いられる。
また、1, 8-ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデセン-7やジラウリン酸ジオクチルスズのような反応促進剤を用いれば、室温付近で反応させることもできる。次いで、このようにして得たプレポリマーに所要量の有機ジアミンを加え、室温付近で鎖延長反応を行わせると、目的とするポリウレタンエラストマーが得られる。

【0025】本発明における抗血栓性化合物としては、抗血栓性の生理活性物質およびその誘導体が例示され、具体的にはヘパリン、4-ヘパリン、ヘパリン金属塩、
4-ヘパリン金属塩、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸等が挙げられ、好ましくはヘパリンである。

【0026】抗血栓性化合物を上記ポリウレタンエラストマーに結合させる方法としては、イソシアネート、塩化シアヌル、チオホスゲン、カルボジイミド、臭化シアノジエン、グルタルアルデヒド等を用いる共有結合法、または塩化ベンザルコニウム、トリドデシルメチルアンモニウムクロライド等の塩基性界面活性剤を吸着させ、ヘパリン等をイオン的に結合させるイオン結合法等が挙げられる。

【0027】具体的には、ポリウレタンエラストマーを成形後、表面にグルタルアルデヒドを用いてヘパリンを結合させるか、もしくは、表面にトリドデシルメチルアンモニウムクロライドを吸着させ、ヘパリンをイオン結合させることによって製造される。

【0028】本発明の医療用器具としては、好適には血液と接触しえるものが例示され、具体的には、例えば血管カテーテル、人工腎臓用A-Vシャント、人工心肺用膜、人工血管、人工心臓血液ポンプ、大動脈バルーンポンプ、心臓カテーテル、血液バッグ等が例示される。

【0029】

【実施例】以下、本発明を詳細に説明するため実施例を挙げるが、本発明はこれら実施例によって何ら限定されるものではない。

【0030】実施例1

市販のポリオキシテトラメチレングリコール(PTMG、数平均分子量1830)を、理論量より少し過剰の金属カリウムと、乾燥気流下130℃で4時間反応させ、PTMGのカリウムアルコラートを生成させた。反応系は冷却すると固化する。これに、重合後のポリエーテルジオール中のポリオキシエチレン含量が30モル%となる

ように、エチレンオキシド（EO）を冷却時に仕込み、PTMGのカリウムアルコラートを重合開始剤として、45℃で4時間かけてEOを重合させた。その後、ベンゼンで希釈して、塩酸性イソプロパノールを加えて重合を停止し、生成する塩化カリウムを濾過し、ロータリーエバポレーターでベンゼン、イソプロパノール、塩酸、水を除去した。さらにジエチルエーテルで抽出し、EOの単独重合体を除去し、減圧乾燥して、ポリエーテルジオールを得た。このポリエーテルジオール0.02モルおよび4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート0.04モルをジメチルスルホキシド200mlに均一に溶解させ、乾燥窒素ガスを導入しながら80℃にて攪拌しながら5時間反応させた後、冷却した。この反応液に、エチレンジアミン0.02モルを含むジメチルスルホキシドの溶液150mlを滴下して室温～30℃で7時間攪拌して反応させた。この反応液を水中に注ぎ、生成したポリウレタンを沈澱させて濾別し、さらにソックスレー抽出器を用いてアセトンにて低分子化合物を除去し、残部を室温で真空乾燥させてポリウレタンエラストマーを得た。

【0031】こうして得られたポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液から、減圧下、溶媒を蒸発させて得たポリウレタンエラストマーを0.5%ヘパリン水溶液に室温で24時間浸漬し、続いて3%グルタルアルデヒド溶液に室温で24時間浸漬した。これを蒸留水で洗浄して、室温にて真空乾燥し、抗血栓性ポリウレタンエラストマーを得た。

【0032】実施例2

実施例1のポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液から、減圧下、溶媒を蒸発させて得たポリウレタンエラストマーを5%トリドデシルメチルアンモニウムクロライド溶液に室温で24時間浸漬し、続いて0.5%ヘパリン水溶液に室温で24時間浸漬した。これを蒸留水で洗浄して、室温にて真空乾燥し、抗血栓性ポリウレタンエラストマーを得た。

【0033】比較例1

実施例1のヘパリンを結合させる前のポリウレタンエラストマーを得た。

【0034】実施例1

上記各実施例および比較例の各試料を用いて、以下に説明するリーホホワイト試験により血液凝固時間を測定した。その結果を表1に示す。実施例1のヘパリンを結合させる前のポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液1mlを、内径10mm、長さ10cmのすり合わせ蓋付試験管に入れ、ロータリーエバポレーターに接続して、減圧回転下、その内壁に均一にコーティングする。次いで、実施例1、2については、それぞれ上記の方法でヘパリンを結合させる。各試料につきそれぞれ2本ずつ上記試験管を作製し、それらに採取直後の健康人血液を1mlずつ入れ、37℃に保ちながら、5分間

経過後から30秒ごとにこの試験管の1本を45度傾斜させて流動状態を観察し、血液が全く流動しなくなつてから、他の1本について同様な操作を行い、この試験管内の血液が全く流動しなくなるまでの経過時間をもって試料の凝固時間とする。また、ポリウレタンエラストマーをコーティングしないガラス試験管2本について、上記と同じ操作でガラス表面での凝固時間を評価したところ、個体差はあるが通常8～14分である。ガラスおよび各試料について5回以上のテストにより得られた値の平均値をもって凝固時間とする。抗血栓性の指標としては、ガラス表面での凝固時間を1として、各ポリウレタンエラストマーの凝固時間の相対値で比較した。

【0035】実験例2

上記実施例および比較例で得られたポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液を、水銀平面上に置いた水平シャーレに注ぎ、減圧下、徐々に溶媒を蒸発させ、均一なフィルムを調製した。この厚さ約0.3mmのフィルムを短冊状に切断して、20℃、引張速度50mm/分の下でJIS K6301に記載の方法に準じて引張試験を行い、フィルムの抗張力と破断時の伸びを測定した。その結果を表1に示す。

【0036】

【表1】

	血液凝固時間の相対値 *	抗張力 (MPa)	破断時の伸び (%)
実施例1	8	70	550
実施例2	18	50	600
比較例1	4.9	40	600

*：リーホホワイト試験による

【0037】実施例3

実施例1のヘパリンを結合させる前のポリウレタンエラストマーの10%ジメチルアセトアミド溶液中に直径4mmの研磨したステンレス棒を浸漬して取り出し、60℃で乾燥させて棒表面にポリウレタン皮膜を形成させる操作を繰り返して所望の厚さにした後、エタノールに浸漬してステンレス棒を抜取り、チューブを得た。このチューブに実施例1と同様の方法でヘパリンを結合させ、抗血栓性チューブ（人工血管）を得た。

【0038】実施例4

実施例3と同様にして得たチューブに、実施例2と同様の方法でヘパリンを結合させ、抗血栓性チューブを得た。

【0039】

(5)

特開平6-184265

7

8

【発明の効果】本発明の抗血栓性ポリウレタンエラストマーおよび当該ポリウレタンエラストマーよりなる医療

用器具は、機械的強度は少なくとも従来と同等で、抗血栓性は従来より数倍優れている。